

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-228186

(43)Date of publication of application : 16.08.1994

(51)Int.Cl.

C07H 19/06
A61K 31/70

(21)Application number : 05-034495

(71)Applicant : YAMASA SHOYU CO LTD

(22)Date of filing : 29.01.1993

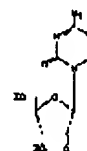
(72)Inventor : MATSUDA AKIRA
SHUTO SATOSHI
BABA MASANORI
SHIGETA SHIRO
SASAKI TAKUMA

(54) 2'-DEOXY-@ (3754/24) 2'S)-ALKYLPYRIMIDINE NUCLEOSIDE DERIVATIVE

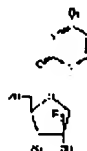
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject new derivative, composed of a 2'-deoxy-(2'S)-alkylpyrimidine nucleoside derivative, having excellent antiviral activity, good in absorbability, solubility and stability with hardly any side effects and useful as an antiviral agent, etc.

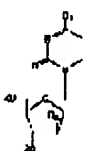
CONSTITUTION: The 2'-position of the saccharide part in a pyrimidine nucleoside derivative expressed by formula I (R1 is amino or OH; Z is protecting group) is alkylated with an alkylating agent (e.g. methylmagnesium bromide) to provide a compound expressed by formula II (R3 is lower alkyl). The hydroxyl group at the 2'-position of the saccharide part in the produced compound expressed by formula II is then acylated with an acylating agent (e.g. methyloxalyl chloride) and subsequently reduced with a reducing agent (e.g. tributyltin hydride) to afford a compound expressed by formula III. The basic part at the 5-position thereof is further halogenated with a halogenating agent (e.g. N-iodosuccinimide) and the protecting group of the saccharide part is then released. The 5'-position of the saccharide part, as necessary, is subsequently phosphorylated to afford the objective nucleoside derivative expressed by formula IV (R2 is halogen; R4 is H or phosphoric acid residue).



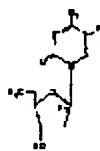
I



II



III



IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention is 2'-deoxy. -(2'S)- It is related with the antivirotic which comes to contain an alkyl pyrimidine nucleoside derivative, its manufacturing method, and it as an active principle.

[0002]

[Description of the Prior Art] In recent years, development of the preventive medicine and medical treatment agent attracts attention as the research on the pathogenic virus of various virus infection progresses. as the antivirotic in the former and a chemotherapy -- an IDOKU sault lysine, a cytarabine, and a beater -- clinical is presented with RABIN, a reed clo building, etc. -- ****'s (for example, refer to Mizushima **** Miyamoto [Akimasa] collaboration, 1992 edition today's therapeutic drug description and a handbook, the 71-77th page, March 15, 1992 issue, and Nankodo Co., Ltd.) -- it begins and development as medicine of various kinds of antiviral activity nucleosides is furthered

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, the above-mentioned medicine has many things with the problem of the use in respect of clinical being restricted by the appearance of an antiviral activity spectrum, low absorptivity, difficulty solubility, easily decomposability, and a drug-tolerance virus stock, various side effects, etc. For this reason, the present condition is that development of a new antivirotic is demanded strongly. Although a 2'- deoxy-2' (S)-alkyl pyrimidine nucleoside derivative is compounded and it is reported recently that it is useful as an antivirotic (JP,63-215694,A), the reported antiviral activity of a compound is not what was so much excellent. Therefore, this invention sets it as the main purpose to offer the new compound which has the more excellent antiviral action.

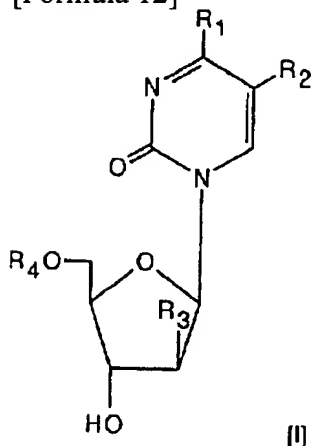
[0004]

[Means for Solving the Problem] This invention persons are 2'-deoxy [which is expressed with the following general formula [I]], as a result of repeating research that a new compound useful as an antivirotic should be developed. -(2'S)- It found out having the antiviral activity excellent in the alkyl pyrimidine nucleoside derivative. this invention is completed based on this knowledge.

[0005] That is, this invention is 2'-deoxy [which is expressed with the following general formula [I]]. -(2'S)- It is related with an alkyl pyrimidine nucleoside derivative or its salt.

[0006]

[Formula 12]



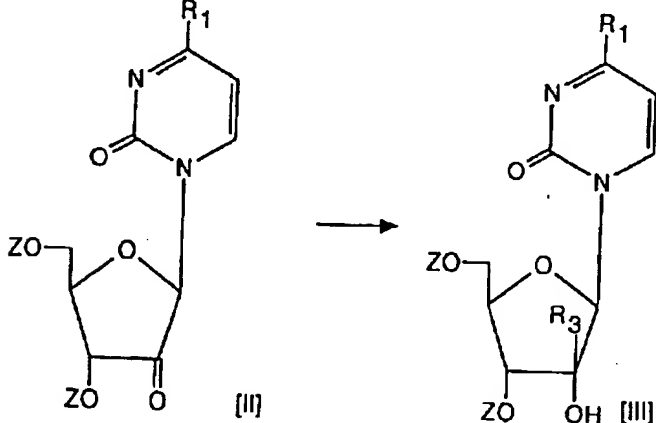
[0007] ((A halogen atom and R3 show a low-grade alkyl group.) As for the inside of a formula, and R1, the amino group or a hydroxyl group, and R2 show a hydrogen atom or a phosphoric-acid residue, respectively, as for R4.)

[0008] Moreover, this invention is 2'-deoxy [which consists of the 1-4th following processes / which is expressed with the above-mentioned general formula [I]]. -(2'S)- It is related with the manufacturing method (the 1st process is called hereafter.) of an alkyl pyrimidine nucleoside derivative.

The 1st process; the process which obtains the compound which alkylates the sugar part 2' grade of a compound expressed with the following general formula [II] by the alkylating agent, and is expressed with the following general formula [III].

[0009]

[Formula 13]

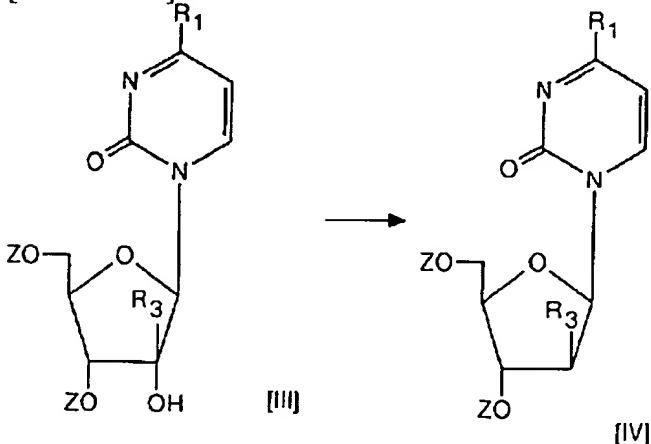


[0010] (R1 and R3 are the above and this meaning among a formula, and Z shows a protective group.)

The 2nd process; the process which obtains the compound which returns with a reducing agent and is expressed with the following general formula [IV] after acylating the hydroxyl group of the sugar part 2' grade of a compound expressed with the following general formula [III].

[0011]

[Formula 14]

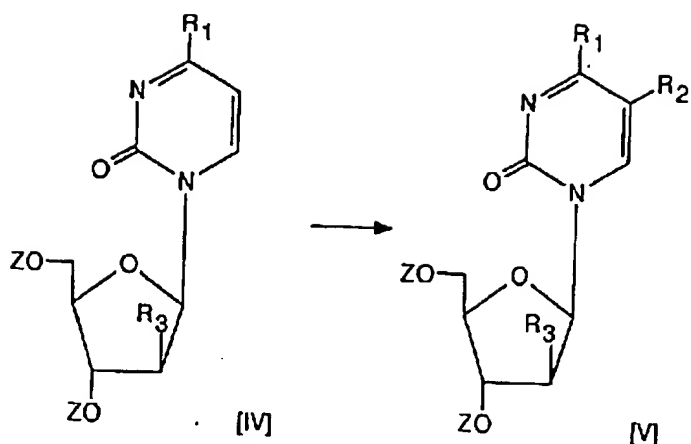


[0012] (The inside of a formula, R1 and R3, and Z are the above and this meaning.)

The 3rd process; the process which obtains the compound which halogenates the 5th place of the base section of a compound expressed with the following general formula [IV] with a halogenation reagent, and is expressed with the following general formula [V].

[0013]

[Formula 15]

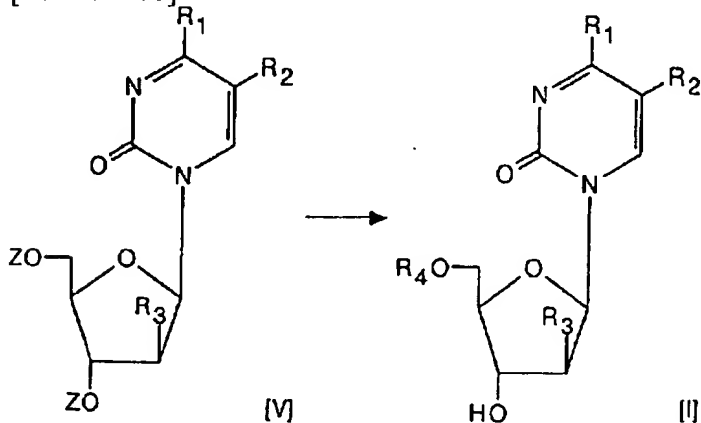


[0014] (The inside of a formula, R1, R2 and R3, and Z are the above and this meaning.)

The 4th process; the process which obtains the compound expressed with the above-mentioned general formula [I] by carrying out the deprotection of the sugar part protective group, and phosphorizing sugar part 5' grade further by request after performing amination for the 4th place of the base section of a compound expressed with the following general formula [V] if needed.

[0015]

[Formula 16]

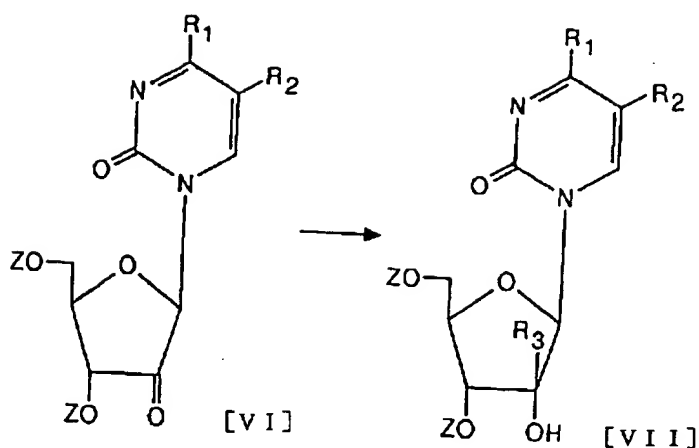


[0016] (The inside of a formula, R1, R2, R3 and R4, and Z are the above and this meaning.) this invention is 2'-deoxy [which is expressed with the above-mentioned general formula [I] which consists of the 1-3rd following processes] further. -(2'S)- It is related with the manufacturing method (the 2nd process is called hereafter.) of an alkyl pyrimidine nucleoside derivative.

The 1st process; the process which obtains the compound which alkylates the sugar part 2' grade of a compound expressed with the following general formula [VI] by the alkylating agent, and is expressed with the following general formula [VII].

[0017]

[Formula 17]

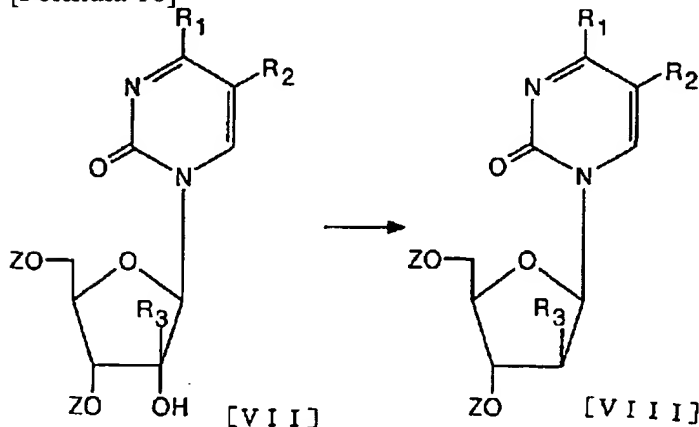


[0018] (The inside of a formula, and R₁, R₂, R₃ and Z are the above and this meaning.)

The 2nd process; the process which obtains the compound which returns with a reducing agent and is expressed with the following general formula [VIII] after acylating the hydroxyl group of the sugar part 2' grade of a compound expressed with the following general formula [VII].

[0019]

[Formula 18]

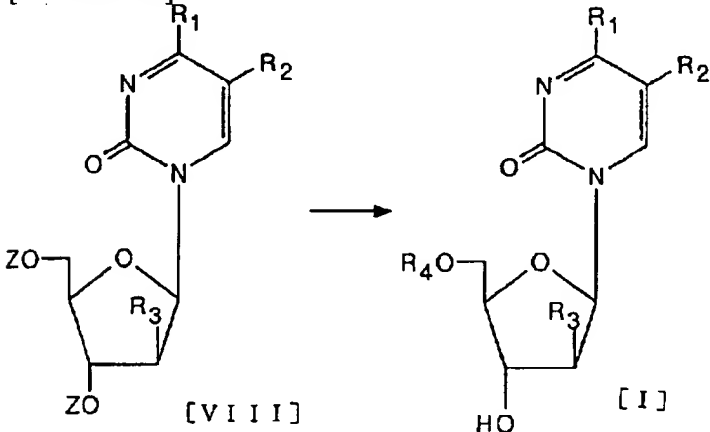


[0020] (The inside of a formula, R₁, R₂ and R₃, and Z are the above and this meaning.)

The 3rd process; the process which obtains the compound expressed with the above-mentioned general formula [I] by carrying out the deprotection of the sugar part protective group, and phosphorizing sugar part 5' grade further by request after performing amination for the 4th place of the base section of a compound expressed with the following general formula [VIII] if needed.

[0021]

[Formula 19]



[0022] (The inside of a formula, R₁, R₂, R₃ and R₄, and Z are the above and this meaning.) this invention is 2'-deoxy

[which is expressed with the aforementioned general formula [I]] further again. -(2'S)- It is related with the antiviral which comes to contain an alkyl pyrimidine nucleoside derivative or its salt as an active principle.

[0023] Hereafter, this invention is explained in full detail. 2'-deoxy which is this invention compound -(2'S)- An alkyl pyrimidine nucleoside derivative is R1, R2, and R3. And R4 It is as the aforementioned definition. [in / this general formula [I] / it is expressed with the aforementioned general formula [I], and] R2 Chlorine, a fluorine, a bromine, and iodine can be illustrated as a halogen atom expressed. R3 [moreover,] the low-grade alkyl group expressed -- carbon numbers 1-6 -- it is the alkyl group of 1-3 preferably, and a methyl, ethyl, a propyl, an isopropyl, butyl, t-butyl, etc. are specifically mentioned

[0024] If this invention compound is illustrated concretely, it will be 2'-deoxy, for example. -(2'S)- Methyl-5-fluoro uridine, 2'-deoxy-(2'S)-methyl-5-BUROMO uridine and 2'-deoxy -(2'S)- Methyl-5-chloro uridine, 2'-deoxy-(2'S)-methyl-5-iodine uridine and 2'-deoxy -(2'S)- Methyl-5-fluoro cytidine, 2'-deoxy-(2'S)-methyl-5-BUROMO cytidine and 2'-deoxy -(2'S)- Methyl-5-chloro cytidine, 2'-deoxy -(2'S)- A methyl-5-iodine cytidine, 2'-deoxy-(2'S)-ethyl-5-iodine cytidine and 2'-deoxy -(2'S)- Nucleosides and these phosphoric-acid objects, such as a propyl-5-iodine cytidine, can be mentioned. Also in such this invention compound, it is R2 in a [general formula I] formula. It has powerful antiviral activity to the compound group which is iodine, and the virus to which a 2'-deoxy-(2'S)-methyl-5-iodine cytidine and a 2'-deoxy-(2'S)-methyl-5-iodine uridine belong to departments of the Herpesvirus, such as herpes simplex virus (HSV), especially.

[0025] this invention compound is what also includes the gestalt of a salt. as this salt For example, R4 of the aforementioned general formula [I] In being a hydrogen atom, inorganic-acid salt Acid addition salts, such as (hydrochloride, sulfate, etc. and organic) acid chloride (acetate, citrate, etc.), [for example,] R4 The gestalt of the salt which can illustrate the gestalt of arbitrary salts, such as alkaline-earth-metal salts, such as alkali-metal salts, such as sodium salt, potassium salt, and lithium salt, and a calcium salt, or an ammonium salt, when it is a phosphoric-acid residue, and is permitted especially pharmacologically is desirable.

[0026] this invention compound is R2 in a general formula [I], although it can manufacture by any method of the 1st process mentioned above and the 2nd process. When it is halogen atoms other than a fluorine, it is the 1st process and R2. When it is a fluorine atom, manufacturing by the 2nd process is desirable. Hereafter, each reaction process of each process is explained in detail.

[0027] The pyrimidine nucleoside derivative which is a raw material compound in the 1st process of the 1st process (1) 1st process is expressed with a general formula [II], and the manufacture can be performed according to the already reported well-known method (JP,63-230699,A). Z in this formula can illustrate silyl protective groups, such as arylated-alkyl machines, such as alkylidene machines, such as acyl groups, such as an acetyl, a propionyl, butyryl, and a benzoyl, and a benzylidene, and trityl, tetrapod isopropanal PIRUJI siloxyl (TIPDS), and t-butyl dimethylsilyl, that to be as the aforementioned definition and what is necessary is just what is used as a protective group of the hydroxyl group of the usual nucleoside as a protective group of Z.

[0028] The 1st process of the 1st process is a reaction process which alkylates 2' grades of a raw material compound by the alkylating agent. As an alkylating agent in this process, the Grignard reagent which appears in general formula R3 MgX (the inside of a formula and R3 show the above and this meaning, and X shows a halogen.) can be used. Among the aforementioned formula, as a halogen, chlorine, iodine, and a bromine are mentioned and what is especially iodine and a bromine is suitable as an alkylating agent. As an example of a Grignard reagent, it is R3 of the general formula [I] compound made into the purpose. Although it differs, methyl-bromide magnesium, methyl-iodide magnesium, ethyl-bromide magnesium, propyl iodide magnesium, etc. are used. The 1-10 mols of the amount of the Grignard reagent used are 2-4 mols preferably to one mol of general formula [II] compounds. Carrying out a reaction under inert gas atmosphere, such as nitrogen or an argon, among independent or the inert solvents which mixed two or more kinds, such as the ether, an ethylene glycol wood ether, or a dioxane, reaction temperature is -80-0 degree C preferably under cooling.

[0029] Thus, what is necessary is to give the isolation of the manufactured general formula [III] compound to a silica gel column chromatography after distribution with the ether and water, to elute it in organic solvents, such as n-hexane-ethyl acetate, that what is necessary is just to use the separation refining means of the usual nucleoside, and just to crystallize it by the conventional method. In addition, although an arabino furanosyl derivative is also subgenerated besides the ribofuranosyl derivative made into the purpose in the alkylation reaction of this process, these are easily separable with a silica gel column chromatography etc.

[0030] (2) The 2nd process of the 1st process of the 2nd process is a reaction process returned using a reducing agent, after acylating the hydroxyl group of 2' grades of a general formula [III] compound. It can carry out by making a mol

react with the reaction temperature of 0-50 degrees C to one mol of general formula [III] compounds acylating agents (for example, acid anhydrides or those acid chlorides, such as an acetic acid, a propionic acid, butanoic acid, a benzoic acid, a substitution benzoic acid, and oxalic acid etc.) 3 - 10 times among a reaction solvent (for example, independent or mixed solvents, such as a pyridine, picoline, a dimethylamino pyridine, a dimethylformamide, an acetonitrile, a methylene chloride, and a triethylamine) that what is necessary is just to perform the Especially, methyl oxalyl chloride can be mentioned as a desirable acylating agent.

[0031] As a reducing agent in a reduction reaction, an organic tin hydride is desirable, for example, hydrogenation tree n-butyl tin, hydrogenation triphenyltin, etc. are used. What is necessary is just to choose the amount of the reducing agent used from the range of 1-5 mols suitably to one mol of general formula [III] compounds. A reduction reaction is performed among organic solvents, such as trien, by making a reducing agent react under existence of radical initiators, such as an azobisisobutyronitril or G t-butyl peroxide, and 50-150 degrees C of reaction temperature are desirable. Thus, the general formula [IV] compound compounded can be isolated with the usual silica gel column chromatography etc.

[0032] (3) The 3rd process of the 1st process of the 3rd process is a reaction process which halogenates the 5th place of the base section of a compound expressed with a general formula [IV] with a halogenation reagent. A halogenation reaction can be performed according to a conventional method. For example, as a halogenating agent, the halogen of the shape of an N-halogeno succinimid and a molecule (simple substance) etc. can be used. A reaction can be performed by processing a general formula [IV] compound at 50-100 degrees C among polar solvents, such as an acetic acid and a dimethylformamide, for 1 to 5 hours using a 1-2Eq N-halogeno succinimid, when using an N-halogeno succinimid as a halogenating agent. Thus, the general formula [V] compound compounded can be isolated with the usual silica gel column chromatography etc.

[0033] (4) It is R1 as the 4th process specified substance. In obtaining the thing of the amino group, after giving a general formula [IV] compound to an amination reaction, a deprotection is performed, and it is R1 as the specified substance. In obtaining the thing of a hydroxyl, it performs a deprotection as it is. That what is necessary is just to carry out according to a conventional method, among an acetonitrile, under 2, 4, and 6-triisopropyl benzenesulphonyl chloride and 4-(dimethylamino) pyridine existence, an amination reaction can be performed by making it react with aqueous ammonia, after adding a triethylamine and making it react. Both reaction temperature is 0-50 degrees C. A deprotection chooses suitably the usual processing of acid hydrolysis [according to the used protective group], alkaline hydrolysis, and tetrabutylammonium fluoride processing, catalytic reduction, etc., and should just perform it. Moreover, inside R4 of a general formula [I] When aiming at manufacture of the compound which is a phosphoric-acid residue, after an above-mentioned deprotection end, it can be made to be able to react with the phosphorization agent used for alternative phosphorization of 5' grades of the usual nucleosides, such as phosphorus oxychloride and a tetrapod chloro pyrophosphoric acid, and a free-acid type or the salt type purpose compound can be obtained by the conventional method.

[0034] The 1st process of the 2nd process of the 2nd process is a process which alkylates the sugar part 2' grade of a compound expressed with the aforementioned general formula [VI] by the alkylating agent. The pyrimidine nucleoside which is a raw material compound in the 2nd process is expressed with a general formula [VI], and the manufacture can be performed according to the already reported well-known method (JP,63-230699,A). Isolation refining of the compound expressed with alkylation and a general formula [VII] can be carried out according to the 1st process of the 1st process. The 2nd process of the 2nd process is a process returned with a reducing agent, after acylating the hydroxyl group of the sugar part 2' grade of a compound expressed with a general formula [VII]. Isolation refining of the compound expressed with acylation, reduction, and a general formula [VIII] can be carried out according to the 2nd process of the 1st process. The 3rd process of the 2nd process is a process which carries out the deprotection of the sugar part protective group, and phosphorizes sugar part 5' grade further by request, after performing amination for the 4th place of the base section of a compound expressed with a general formula [VIII] if needed. Isolation refining of the compound expressed with amination, a deprotection, phosphorization, and a general formula [I] can be performed according to the 4th process of the 1st process.

[0035] Thus, separation refining of the general formula [I] compound compounded can be carried out, combining suitably the method currently used for isolation refining of a general nucleoside and a nucleotide. For example, when it is a nucleoside object (R4 is a hydrogen atom), it can refine by silica gel column chromatography after solvent distilling off, and it can also obtain as a salt type if needed that what is necessary is just to crystallize from suitable solvents, such as ethanol. When it is a nucleotide object (R4 is a phosphoric-acid residue), adsorption-power ram chromatographies, such as ion-exchange column chromatographies, such as ion exchange resin, and activated carbon,

etc. can refine, a free-acid type can be obtained by freeze drying or crystallization, and it can also obtain as a salt type if needed.

[0036] this invention compound or its salt has antiviral activity to the virus belonging to departments of a herpesvirus, such as a herpes simplex virus (HSV), and this invention medicine which makes these an active principle can be used at the place of the medical treatment of virus infection. although it is what the amount of medication of this invention compound which is the active principle of this invention medicine changes with ***** to a patient's degree of critical, and a medicine etc., and should finally be determined by judgment of a doctor -- usually -- an adult -- per [0.01-10g] day -- desirable -- 0.1-5g -- it is -- this -- 1 time -- or a medicine is divided and prescribed for the patient A medication method can take the arbitrary forms suitable for the medication root.

[0037] Usually on the occasion of tablet-izing of this invention compound, it is used as a constituent containing the support for a tablet usually used, an excipient, and other additives. As support, liquefied support, such as individual-like support, such as a lactose, a kaolin, cane sugar, a crystalline cellulose, corn starch, talc, an agar, pectin, stearin acid, a magnesium stearate, lecithin, and a sodium chloride, a glycerol, peanut oil, a polyvinyl pyrrolidone, olive oil, ethanol, benzyl alcohol, a propylene glycol, and water, can be illustrated. In being able to take forms arbitrary as a pharmaceutical form, for example, using individual-like support, when using liquefied support for a tablet, powder, a granule, an encapsulation agent, a suppository, a troche agent, etc., a syrup agent, an emulsion, a ** gelatin capsule, cream pharmaceuticals, gel, a paste agent, spray, an injection agent, etc. can be illustrated, respectively.

[0038]

[Effect of the Invention] The test method about an anti-HSV operation of the general formula [I] compound which is the active principle of this invention medicine, and a result are described below.

(1) Test method (J.Virol.Methods, 33, 61 -71 (1991) reference)

It is NC-37 cell of the logarithmic growth phase grown in the PRMI1640 culture medium which contains fetal calf serum 10% 5x10⁴ It adjusted to an individual/ml and HSV-1 was infected in m.o.i.=0.2. It mixed with the culture medium containing the sample compound which diluted 100micro of this infected cell liquid 1 in the stage 5 times in 96 hole microwell, and cultivated at 37 degrees C. The number of survival cells was measured by the MTT method four days after cultivation, and it asked for the compound concentration (EC₅₀) taken to prevent the cell death of NC-37 cell 50%. Moreover, it cultivated like the above, without infecting HSV-1, and asked for the compound concentration (CC₅₀) to which 50% of NC-37 cell becomes extinct.

(2) A result result is shown in the following table 1.

[0039]

[Table 1]

試験結果

被 験 化 合 物				EC ₅₀ (μ g / m l)	CC ₅₀ (μ g / m l)
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		
NH ₂	F	CH ₃	H	> 0. 2 2	0. 2 2 ± 0. 0 5
OH	Br	CH ₃	H	1 0. 8 ± 1. 7	> 1 0 0
NH ₂	I	CH ₃	H	4. 8 ± 1. 9	> 1 0 0
OH	I	CH ₃	H	0. 1 4 ± 0. 0 5	> 1 0 0

[0040]

[Example] Hereafter, an example is given and this invention is explained concretely.

Example 1: 2'-deoxy - (two ' -- S --) -- a methyl -- five -- iodine -- a uridine -- [a general formula -- [I --] -- R -- one -- = -- OH -- R -- two -- = -- I -- R -- three -- = -- CH -- three -- R -- four -- = -- H --] -- manufacture -- one (2'S) -- a methyl -- three -- ' -- five -- ' -- G Synthetic 1-(3, 5-G O-TIPDS-beta-D-erythro paint furan-2- UROSHIRU) [general formula [II] R1=OH and Z(3')-Z(5') = uracil TIPDS] 500mg of Z(3')-Z(5') = TIPDS] It dissolved in ether 20ml under the argon air current, and cooled at -18 degrees C, the ether solution of 3M-methyl-bromide magnesium was dropped at this, and it stirred for 3 hours. The ammonium-chloride solution of 1 convention was added to this reaction mixture, it returned to the room temperature, the ether and water were added and distributed, and concentration hardening by drying was carried out after drying an organic layer. Silica gel column chromatography refined the residue, the portion eluted in the 30% ethyl-acetate-n-hexane was collected and condensed, and 430mg (82% of yield) of specified substance was obtained.

[0041] 2) 764mg of compounds obtained by the composition 1 of a 2'-deoxy (2'S)-methyl-3', 5'-G O-TIPDS-uridine [general formula [IV] R1=OH, R3=CH3, and Z(3')-Z(5') = TIPDS] It dissolved in 25ml of methylene chlorides, 4-(dimethylamino) pyridine 244mg and methyl oxalyl chloride 0.4ml were added to this, and it stirred at the room temperature under the argon air current for 1.5 hours. After adding water and stopping a reaction, it extracted by the methylene chloride and condensed after drying an organic layer. The residue was dissolved in toluene 30ml, hydrogenation tributyltin 0.54ml and azo isobutyronitrile 50ml were added to this, and it flowed back under the argon air current for 1.5 hours. After distilling off a solvent, the silica gel column refined the residue, the portion eluted with ethyl-acetate chloroform 8% was condensed, and 128mg (34% of yield) of specified substance was obtained.

[0042] 3) 48mg of compounds, 34mg of N-iodine succinimids obtained by the composition 2 of a 2'-deoxy-(2'S)-methyl-5-iodine-3', 5'-G O-TIPDS-uridine [[general formula V] R1=OH, R2=I, R3=CH3, Z(3')-Z(5') = TIPDS] It dissolved in 2ml of acetic acids, and stirred at 80 degrees C for 1.5 hours. Reaction mixture was condensed, and 20ml of ethyl acetate extracted and it condensed after drying an organic layer. Silica gel column chromatography refined the residue, the portion eluted in the 15% ethyl-acetate-n-hexane was condensed, and 41mg (68% of yield) of specified substance was obtained.

[0043] Melting point 192-193-degree-CEI-MS 567 (M+-43)

NMR(CDCl3) delta: -- 8.19 (brs, 1H, 3-NH) and 8.03 (S, 1H, 6-H) 6.18(d, 1H, 1'-H, J=7.3Hz), 4.17(d, 1H, 3', 5'-Ha, J=13.6Hz), 4.01(dd, 1H, 5'-Hb, J=13.6Hz, J=2.9Hz), 4.01~3.94(m, 1H, 3'-H), 3.76(dd, 1H, 4'-H, J=8.4Hz, J=1.8Hz), 2.67~2.58(m, 1H, 2'-H), 1.25~1.01(m, 3H, 2'-CH3, isopropyl)

[0044] 4) 2'-deoxy -(2'S)- 183mg of compounds obtained by the composition 3 of a methyl-5-iodine uridine [[general formula I] R1=OH, R2=I, R3=CH3, R4=H] was dissolved in tetrahydrofuran 5ml, 0.8ml of tetrahydrofuran solutions of tetrabutylammoniumfluoride was added, and it stirred at the room temperature for 30 minutes. After distilling off a solvent, silica gel column chromatography refined the residue, the portion eluted with 8% ethanol-chloroform was condensed, and 85mg (77% of yield) of specified substance was obtained.

[0045] Elemental-analysis value 2OC10H13IN5 calculated value C:32.63%, H:3.56%, N:7.61% actual measurement C:32.76%, H:3.59%, N:7.48% melting point 197-198-degree-CUV Close [max (MeOH)] 286 nmEI-MS (m/e) 368 (M+)

NMR(DMSO-d6) delta: -- 8.67 (S, 1H, 6-H) and 6.05 (d, 1H, 1'-H, J= 7.3Hz) 5.40~5.36(m, 2H, 3'-OH, 5'-OH), 3.80~3.61 (m, 4H, 3', 4', 5', 5'-H), 2.48~2.35(m, 1H, 2'-H), 0.83(d, 3H, 2'-CH3, J=7.0Hz)

[0046] Example 2: 2'-deoxy -(2'S)- 244mg of 5-iodine objects, 2 and 4, and 6-triisopropyl benzenesulphonyl chloride 242mg and 4-(dimethylamino) pyridine 108mg obtained at the process of 3 of the manufacture example 1 of a methyl-5-iodine cytidine [[general formula I] R1=NH2, R2=I, R3=CH3, R4=H] It dissolved in acetonitrile 20ml, triethylamine 0.11ml was added, and it stirred at the room temperature for 30 hours. 15ml of aqueous ammonia was added to this solution 28%, and it stirred at the room temperature for 1.5 hours. The solvent was distilled off, the residue was dissolved in a small amount of chloroform, silica gel column chromatography refined, the portion eluted with 2% ethanol-chloroform was condensed, and 136mg (56% of yield) of cytidine objects was acquired. 183mg of this cytidine object was dissolved in tetrahydrofuran 5ml, 0.8ml of tetrahydrofuran solutions of 1M tetrabutylammoniumfluoride was added, and it stirred at the room temperature for 30 hours. After distilling off a solvent, silica gel column chromatography refined the residue, the portion eluted with 12% ethanol-chloroform was condensed, and 76mg (69% of yield) of specified substance was obtained.

[0047] Elemental-analysis value As C10H14IN3O4.1/5EtOH Calculated-value close max(MeOH) 295nm, close max (H+)313nmNMR C:33.19%, H:4.07%, N:11.16% actual measurement () C:33.28%, H:4.09%, N:11.16% melting point 170-171-degree-CUV [DMSO-d6] delta:8.50 (S, 1H, 6-H), 7.77 (brs, 1H, NH) 6.58 (brs, 1H, NH), 6.07 (d, 1H, 1'-H,

J= 7.7Hz), 5.32-5.27 (m, 2H, 3'-OH, 5'-OH), 3.73-3.37 (m -- four -- H -- three -- ' -- four -- ' -- five -- ' -- five -- ' - H), and 2.41- 2.32 (m, 1H, 2'-H) and 0.75 (d, 3H, 2'-CH₃, J= 6.6Hz)

[0048] Example 3: 2'-deoxy - (-- two -- ' -- S --) -- -- a methyl -- -- five -- -- a fluoro -- a uridine -- [-- a general formula -- [-- I --] -- R -- one -- = -- OH -- R -- two -- = -- F -- R -- three -- = -- CH -- three -- R -- four -- = -- H --] -- manufacture -- one (2'S) -- -- a methyl -- -- five -- -- a fluoro -- -- three Synthetic 1-(3', 5'-G O-TIPDS-beta-D-erythro paint furan-2-UROSHIRU)-5-fluorouracil (formula [VI] R₁=OH, R₂=F, Z(3')-Z(5')=TIPDS) 350mg of Z(3')-Z(5')=TIPDS] It is made to react with methyl-bromide magnesium like an example 1, and processes similarly. 296mg (82% of yield) of mark compounds was obtained.

2) 2 -- 'the - deoxy (2'S)-methyl -5' -- 518mg of compounds obtained by the composition 1 of - fluoro uridine [[general formula I] R₁=OH, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=H] -- an example 1 -- the same -- one by one -- methyl oxalyl chloride, hydrogenation tributyltin, and an azo iso screw butyronitrile -- subsequently it reacts with tetrabutylammoniumfluoride -- making -- the same -- processing 88mg (34% of yield) of specified substance was obtained.

[0049] Elemental-analysis value It is calculated value as C₁₀H₁₃FN₂O₅.1/5H₂O. C:45.53%, H:5.12%, N:10.62% actual measurement C:45.68%, H:5.08%, N:10.68% melting point 143-144-degree-CUV Close [max (MeOH)] 270 nmEI-MS (m/e) 260 (M⁺)

NMR(DMSO-alpha 6) delta: 11.84 (brs, 1H, 3-NH), 8.48(dd, 1H, 6-H, J=7.7Hz, J=2.2Hz), 6.05(dd, 1H, 1'-H, J=1.6Hz, J=7.7Hz), 5.40~5.36(m, 2H, 3'-OH, 5'-OH), 3.80~3.59(m, 4H, 3', 4', 5', 5'-H), 2.48~2.38(m, 1H, 2'-H), 0.85(d, 3H, 2'-CH₃, J=7.14Hz)

[0050] Example 4: 2'-deoxy -(2'S)- Methyl-5-iodine uridine 5 'manufacture 2 of - phosphoric acid [[general formula I] R₁=OH, R₂=I, R₃=CH₃, and R₄= phosphoric-acid residue]-deoxy -(2'S)- Methyl-5-iodine uridine 3.70g It adds to 60ml of trimethyl phosphoric acids, and ice-cools, 1.83g phosphorus oxychloride is dropped at this, and it stirs for further 1 hour. the inside of the 100g iced water which contains a 8g sodium hydrogencarbonate for this reaction mixture -- ****(ing) -- as it is -- 1 hour -- stirring -- this -- ether 100ml -- in addition, it distributes Condense a water layer, and it is made to stick to anion-exchange-resin Dowex 1 (formic-acid type), and is eluted with an one-mol formic-acid solution, and the fraction containing the quality of the specified substance is collected and condensed, it freeze-dries and a 2' - deoxy-(2'S)-methyl-5-iodine uridine -5'-phosphoric acid is obtained.

[0051] The publication in the example 5 examples 1-3 carried out method proper application, and the following compound was compounded.

1) 2'-deoxy -(2'S)- Methyl-5-fluoro cytidine [[general formula I] R₁=NH₂, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=H]

Elemental-analysis value It is calculated value as C₁₀H₁₄FN 3O₄. C:46.33%, H:5.44%, N:16.21% actual measurement C:46.20%, H:5.49%, N:16.09% melting point 198-199-degree-CUV Close max(MeOH) 284nm, close max(H⁺)284 nmEI-MS (m/e) 259 (M⁺)

[0052] 2) 2'-deoxy -(2'S)- Methyl-5-chloro uridine [[general formula I] R₁=OH, R₂=Cl, R₃=CH₃, R₄=H]

Elemental-analysis value It is calculated value as C₁₀H₁₃ClN 2O₅. C:43.41%, H:4.74%, N:10.12% actual measurement C:43.25%, H:4.76%, N:10.07% melting point 186-188-degree-CUV Close max(MeOH)278 nmEI-MS (m/e) 275 (M⁺) 277 (M⁺)

[0053] 3) 2'-deoxy -(2'S)- Methyl-5-chloro cytidine [[general formula I] R₁=NH₂, R₂=Cl, R₃=CH₃, R₄=H]

Elemental-analysis value It is calculated value as C₁₀H₁₄ClN 3O₄. C:43.57%, H:5.12%, N:15.24% actual measurement C:43.71%, H:5.22%, N:15.05% melting point 204-205-degree-CUV Close max(MeOH) 277nm, close max(H⁺)300 nmEI-MS (m/e) 274 (M⁺) 276 (M⁺)

[0054] 4) 2'-deoxy -(2'S)- Methyl-5-BUROMO uridine [[general formula I] R₁=OH, R₂=Br, R₃=CH₃, R₄=H]

Elemental-analysis value It is calculated value as C₁₀H₁₃BrN₂O₅.1/3EtOH. C:38.07%, H:4.49%, N:8.33% actual measurement C:38.01%, H:4.47%, N:8.24% melting point 167-168-degree-CUV Close max(MeOH) 277nm, close max(H⁺)280 nmEI-MS (m/e) 320 (M⁺) 322 (M⁺)

[0055] 5) 2'-deoxy -(2'S)- Methyl-5-BUROMO cytidine [[general formula I] R₁=NH₂, R₂=Br, R₃=CH₃, R₄=H]

Melting point 184-185-degree-CUV Close max(MeOH) 290nm, close max(H⁺)305 nmEI-MS (m/e) 319 (M⁺) 321 (M⁺)

[0056]

Example 6: Tablet 2'-deoxy -(2'S)- Methyl-5-iodine uridine 10g corn starch 65g cull BOSHIKI methyl cellulose 20g polyvinyl pyrrolidone 3g calcium stearate 2g Whole quantity 100g conventional method A tablet with one lock of 100mg is prepared. The inside of tablet 1 lock, 2'-deoxy -(2'S)- 10mg is contained for a methyl-5-iodine uridine.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-228186

(43) 公開日 平成6年(1994)8月16日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 H 19/06				
A 6 1 K 31/70	ADY	8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平5-34495

(22) 出願日 平成5年(1993)1月29日

(71) 出願人 000006770

ヤマサ醤油株式会社

千葉県銚子市新生町2丁目10番地の1

(72) 発明者 松田 彰

北海道札幌市北区北24条西12-1-7-501

(72) 発明者 周東 智

北海道札幌市西区八軒4-2-16-14

(72) 発明者 馬場 昌範

福島県福島市田沢字桜台15-17

(72) 発明者 茂田 士郎

福島県福島市大森字久保内147-28

(72) 発明者 佐々木 琢磨

石川県金沢市泉野町4-12-5-401

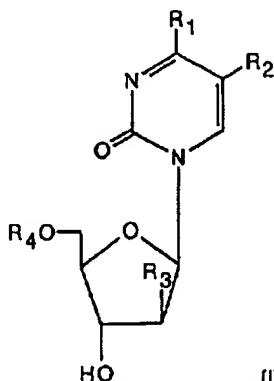
(54) 【発明の名称】 2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体

(57) 【要約】

【構成】 一般式 [I]

【化1】

【効果】 一般式 [I] で表される化合物は、優れた抗ウイルス活性を有する。

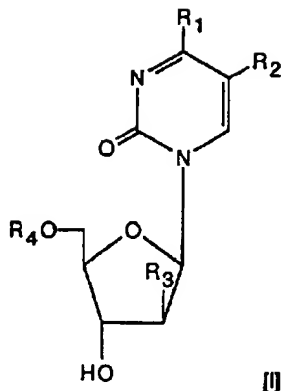


(式中、R₁ はアミノ基または水酸基、R₂ はハロゲン原子、R₃ は低級アルキル基、R₄ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表される 2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体、その塩およびそれらの製造法ならびにそれらを有効成分とする抗ウイルス剤に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 [I]

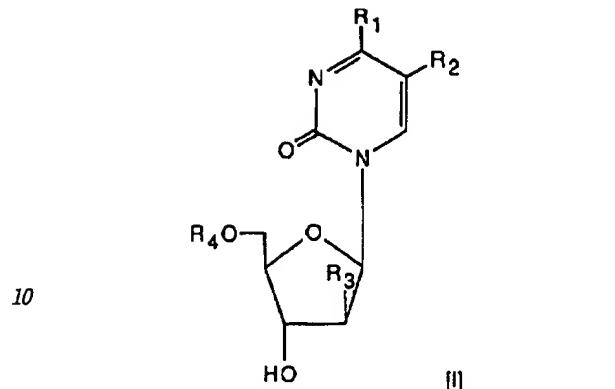
【化1】



(式中、R₁ はアミノ基または水酸基、R₂ はハロゲン原子、R₃ は低級アルキル基、R₄ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表される 2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩。

【請求項2】 下記の第1～4工程よりなる一般式 [I]

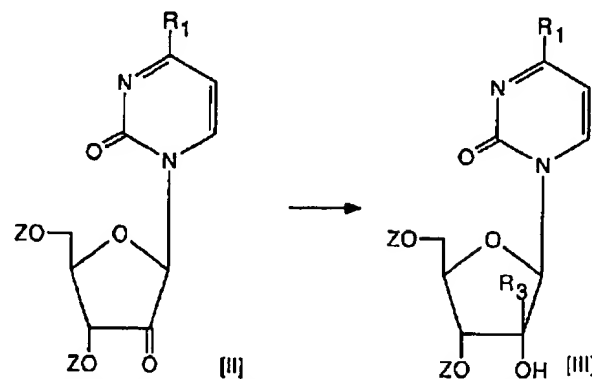
* 【化2】



(式中、R₁ はアミノ基または水酸基、R₂ はハロゲン原子、R₃ は低級アルキル基、R₄ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表される 2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法。

第1工程；下記一般式 [I I] で表される化合物の糖部 2' 位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式

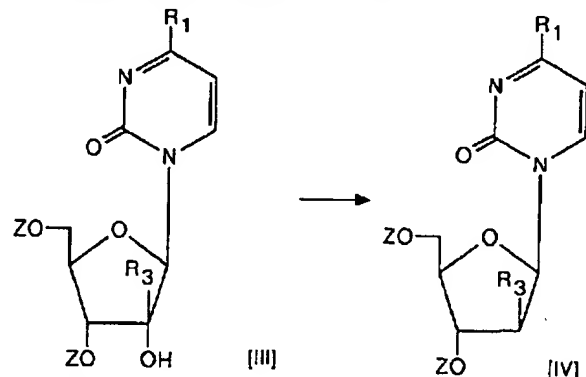
【化3】 で表される化合物を得る工程



(式中、R₁ および R₃ は前記と同意義であり、Z は保護基を示す。)

第2工程；下記一般式 [I I I] で表される化合物の糖部

※部 2' 位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元し、下記一般式 [I V] で表される化合物を得る工程



(式中、R₁、R₃ および Z は前記と同意義。)

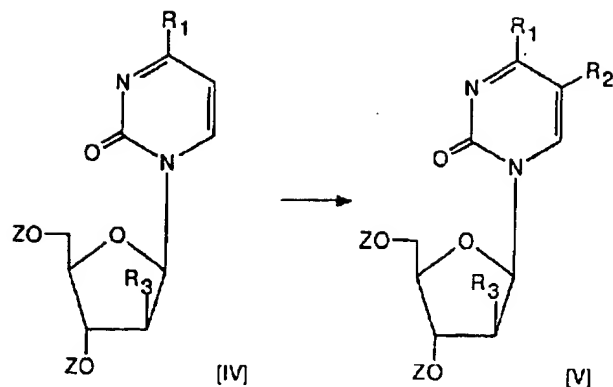
第3工程；下記一般式 [I V] で表される化合物の塩基部 5 位をハロゲン化試薬によりハロゲン化し、下記一般

式 [V] で表される化合物を得る工程

(3)

3

4

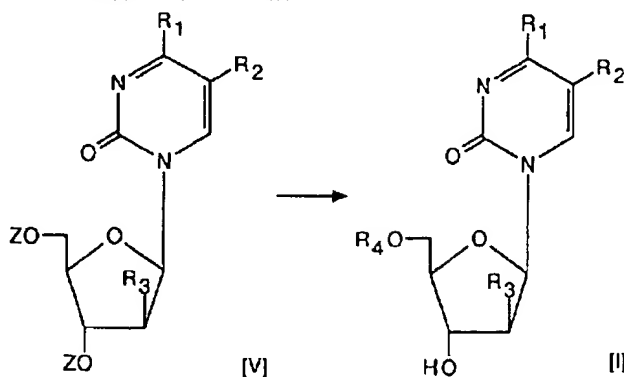


(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびZは前記と同意義。)

第4工程；下記一般式[V]で表される化合物の塩基部4位を必要に応じてアミノ化を行なった後、糖部保護基を脱保護し、また所望によりさらに糖部5'位をリン酸*

*化することにより下記一般式[I]で表される化合物を得る工程

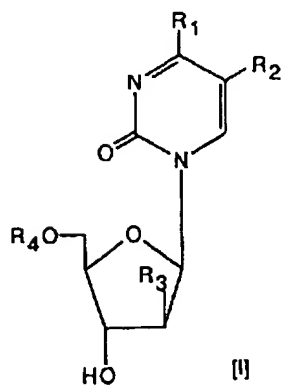
【化6】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及びZは前記と同意義。)

【請求項3】 下記の第1～3工程よりなる一般式【I】

【化7】



(式中、 R_1 はアミノ基または水酸基、 R_2 はハロゲン原子、 R_3 は低級アルキル基、 R_4 は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表わされる2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法。

30

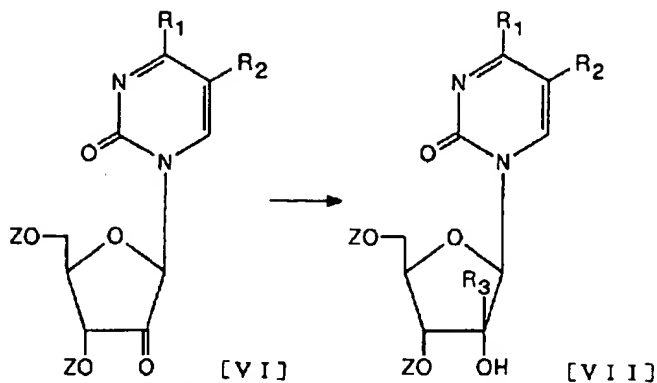
第1工程；下記一般式【VI】で表される化合物の糖部2'位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式【VII】で表される化合物を得る工程

【化8】

40

5

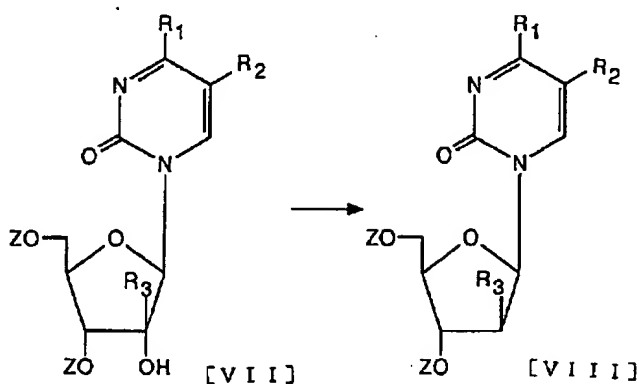
6



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は前記と同意義であり、 Z は保護基を示す。)

第2工程；下記一般式 [VII] で表される化合物の糖部2' 位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元*

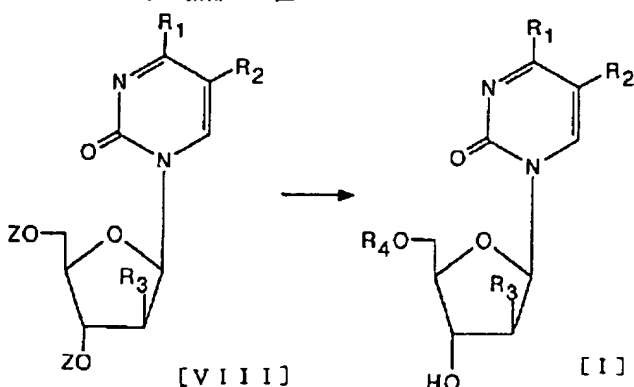
*し、下記一般式 [VIII] で表される化合物を得る工程
【化9】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および Z は前記と同意義。)

第3工程；下記一般式 [VIII] で表される化合物の塩基部4位を必要に応じてアミノ化を行なった後、糖部保護基を脱保護し、また、所望によりさらに糖部5' 位

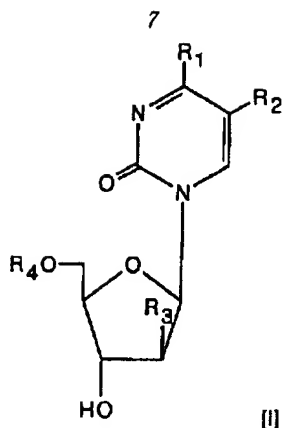
をリン酸化するにより、下記一般式 [I] で表される化合物を得る工程
【化10】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および Z は前記と同意義。)

【請求項4】 一般式 [I]

【化11】



(式中、R₁ はアミノ基または水酸基、R₂ はハロゲン原子、R₃ は低級アルキル基、R₄ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表される 2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体、その製造法およびそれを有効成分として含有してなる抗ウイルス剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 近年、種々のウイルス感染症の病原ウイルスに関する研究が進むにつれ、その予防薬や治療剤の開発が注目を集めている。従来、化学療法における抗ウイルス剤としては、イドクスウリジン、シタラビン、ピタラビン、アシクロビル等が臨床に供されている (たとえば水島裕、宮本昭正共著、1992年版 今日の治療薬 解説と便覧、第71~77頁、1992年3月15日発行、南江堂参照) のをはじめ、各種の抗ウイルス活性ヌクレオシドの医薬としての開発が進められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上記薬剤は抗ウイルス活性スペクトル、低吸収性、難溶解性、易分解性、薬剤耐性ウイルス株の出現、種々の副作用などにより臨床面での利用が制限されるなどの問題があるものが多い。このため、新規な抗ウイルス剤の開発が強く要望されているのが現状である。最近、2'-デオキシ-2' (S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体が合成され、抗ウイルス剤として有用であることが報

8

告されているが (特開昭63-215694号公報)、報告された化合物の抗ウイルス活性はさほど優れたものでない。したがって、本発明はより優れた抗ウイルス作用を有する新規な化合物を提供することをその主たる目的とするものである。

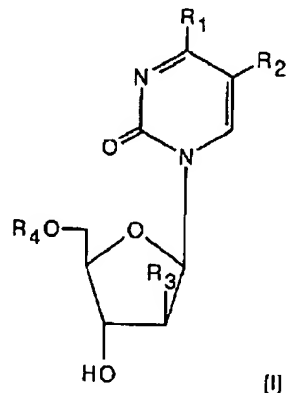
【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、抗ウイルス剤として有用な新規化合物を開発すべく研究を重ねた結果、下記一般式 [I] で表される 2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体が優れた抗ウイルス活性を有していることを見出した。本発明は、該知見に基づいて完成されたものである。

【0005】 すなわち、本発明は、下記一般式 [I] で表される 2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩に関するものである。

【0006】

【化12】



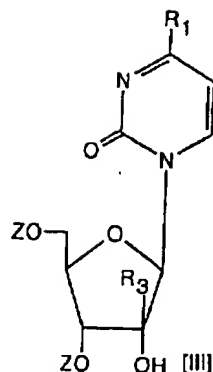
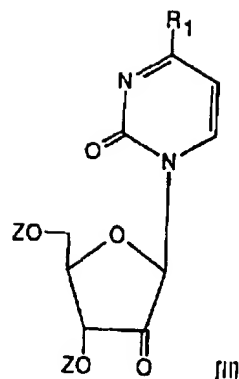
【0007】 (式中、R₁ はアミノ基または水酸基、R₂ はハロゲン原子、R₃ は低級アルキル基、R₄ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。)

【0008】 また、本発明は、下記の第1~4工程よりなる、上記一般式 [I] で表される 2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法 (以下、第1製法と称する。) に関するものである。

第1工程; 下記一般式 [I I] で表わされる化合物の糖部 2' 位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式 [I I I] で表される化合物を得る工程。

【0009】

【化13】



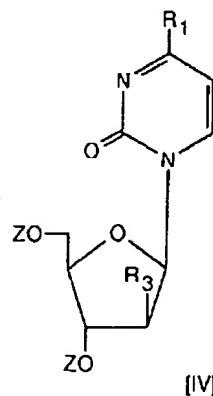
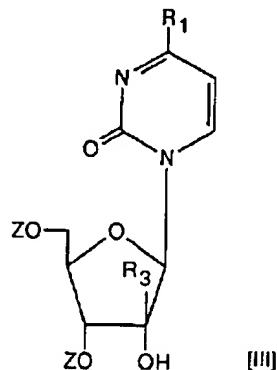
【0010】(式中、 R_1 および R_2 は前記と同意義であり、 Z は保護基を示す。)

第2工程；下記一般式【III】で表わされる化合物の糖部2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還*

*元し、下記一般式【IV】で表される化合物を得る工程。

【0011】

【化14】



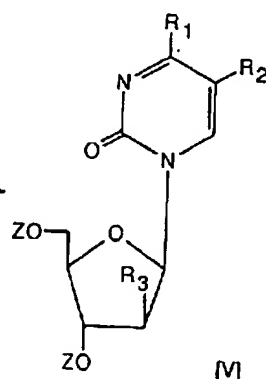
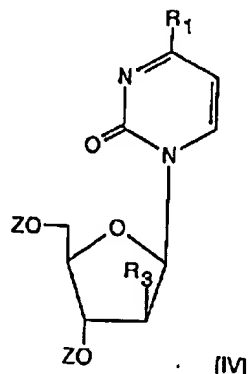
【0012】(式中、 R_1 、 R_2 および Z は前記と同意義。)

第3工程；下記一般式【IV】で表される化合物の塩基部5位をハロゲン化試薬によりハロゲン化し、下記一般※

※式【V】で表される化合物を得る工程。

【0013】

【化15】



【0014】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および Z は前記と同意義。)

第4工程；下記一般式【V】で表される化合物の塩基部4位を必要に応じてアミノ化を行なった後、糖部保護基を脱保護し、また所望によりさらに糖部5'位をリン酸

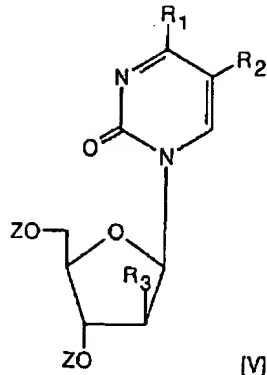
化することにより上記一般式【I】で表される化合物を得る工程。

【0015】

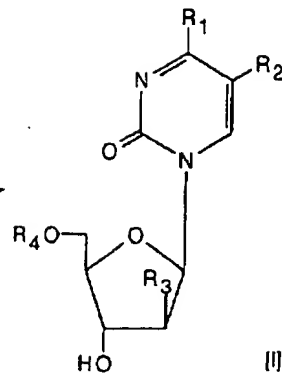
【化16】

11

12



[V]



[VI]

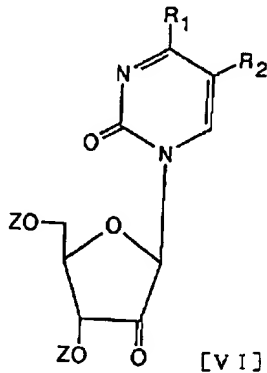
【0016】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び Z は前記と同意義。) さらに、本発明は、下記の第1～3工程よりなる上記一般式 [I] で表わされる 2'-デオキシ-(2'S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法(以下、第2製法と称する。)に関するものである。

*

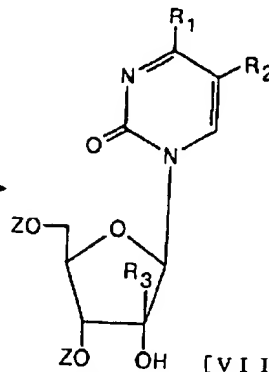
*第1工程; 下記一般式 [VI] で表される化合物の糖部 2' 位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式 [VII] で表される化合物を得る工程。

【0017】

【化17】



[VII]



[VIII]

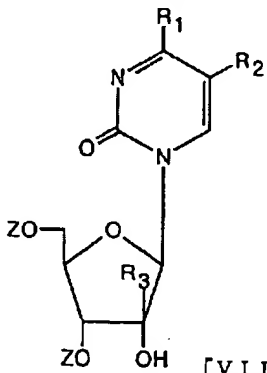
【0018】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および Z は前記と同意義。)

第2工程; 下記一般式 [VIII] で表される化合物の糖部 2' 位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元※

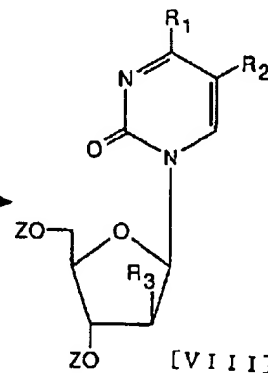
※し、下記一般式 [IX] で表される化合物を得る工程。

【0019】

【化18】



[IX]



[X]

【0020】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および Z は前記と同意義。)

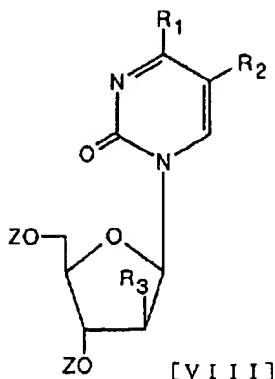
第3工程; 下記一般式 [X] で表される化合物の塩基部 4 位を必要に応じてアミノ化を行なった後、糖部保護基を脱保護し、また、所望によりさらに糖部 5' 位

をリン酸化することにより、上記一般式 [I] で表される化合物を得る工程。

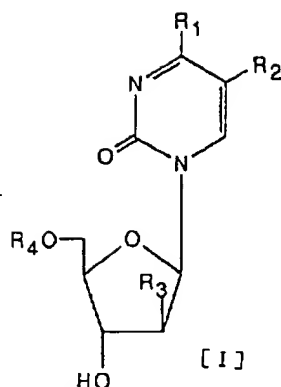
【0021】

【化19】

13



14



【0022】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および Z は前記と同意義。)さらにまた、本発明は前記一般式 [I] で表される 2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤に関するものである。

【0023】以下、本発明について詳述する。本発明化合物である 2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体は、前記一般式 [I] で表されるものであり、該一般式 [I] における R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記定義のとおりである。 R_2 で表わされるハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素およびヨウ素を例示することができる。また、 R_3 で表わされる低級アルキル基とは、炭素数 1~6、好ましくは 1~3 のアルキル基であり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチルなどが挙げられる。

【0024】本発明化合物を具体的に例示すれば、たとえば 2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-フルオロウリジン、2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-ブロモウリジン、2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-クロロウリジン、2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-ヨードウリジン、2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-フルオロシチジン、2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-ブロモシチジン、2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-クロロシチジン、2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-ヨードシチジン、2'-デオキシ-(2'-S)-エチル-5-ヨードシチジン、2'-デオキシ-(2'-S)-プロピル-5-ヨードシチジンなどのヌクレオシドおよびこれらのリン酸体を挙げることができる。このような本発明化合物の中でも、一般式 [I] 式中の R_2 がヨウ素である化合物群、特に 2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-ヨードシチジン、2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-ヨードウリジンが単純ヘルペスウイルス (HSV) などのヘルペスウイルス科に属するウイルスに対して強力な抗ウイルス活性を有している。

【0025】本発明化合物は塩の形態も包有するものであり、かかる塩としては、たとえば前記一般式 [I] の

R_4 が水素原子である場合には無機酸塩 (たとえば、塩酸塩、硫酸塩など)、有機酸塩 (酢酸塩、クエン酸塩など) などの酸付加塩、 R_4 がリン酸残基である場合にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩などの任意の塩の形態を例示することができ、特に薬学的に許容される塩の形態が好ましい。

【0026】本発明化合物は、前述した第 1 製法及び第 2 製法のいずれの方法によっても製造することができるが、一般式 [I] 中の R_2 がフッ素以外のハロゲン原子である場合には第 1 製法、 R_2 がフッ素原子である場合には第 2 製法により製造するのが好ましい。以下、それぞれの製法の各反応工程について詳細に説明する。

【0027】第 1 製法

(1) 第 1 工程

第 1 製法における原料化合物であるピリミジンヌクレオシド誘導体は一般式 [II] で表されるものであり、その調製はすでに報告されている公知の方法 (特開昭 63-230699 号公報) に準じて行うことができる。該式中の Z は前記定義のとおりであり、 Z の保護基としては、通常、ヌクレオシドの水酸基の保護基として使用されるものであればよく、たとえばアセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどのアシル基、ベンジリデンなどのアルキリデン基、トリチルなどのアリールアルキル基、テトライソプロピルジシロキシル (TIPDS)、*t*-ブチルジメチルシリルなどのシリル保護基が例示できる。

【0028】第 1 製法の第 1 工程は原料化合物の 2' 位をアルキル化剤によりアルキル化する反応工程である。本工程におけるアルキル化剤としては、一般式 R_3MgX (式中、 R_3 は前記と同意義、 X はハロゲンを示す。) で表れるグリニヤール試薬が使用できる。前記式中、ハロゲンとしては、塩素、ヨウ素、臭素が挙げられ、特にヨウ素、臭素であるものがアルキル化剤として好適である。グリニヤール試薬の具体例としては、目的とする一般式 [I] 化合物の R_3 によって異なるが、臭化メチルマグネシウム、ヨウ化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、ヨウ化プロピルマグネシウムなどが用いられる。グリニヤール試薬の使用量は一般式

【I I】化合物1モルに対して1~10モル、好ましくは2~4モルである。反応は、エーテル、エチレングリコールジメチルエーテルまたはジオキサンなどの単独もしくは二種類以上を混合した不活性溶媒中、窒素あるいはアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で実施し、反応温度は冷却下、好ましくは-80~0℃である。

【0029】このようにして製造した一般式【I I I】化合物の単離は、通常のヌクレオシドの分離精製手段を用いればよく、たとえばエーテルと水で分配後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルなどの有機溶媒で溶出し、常法により結晶化すればよい。なお、本工程のアルキル化反応においては目的とするリボフラノシル誘導体のほかにアラビノフラノシル誘導体も副生成するが、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどで容易に分離することができる。

【0030】(2) 第2工程

第1製法の第2工程は、一般式【I I I】化合物の2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤を用いて還元する反応工程である。2'位のアシル化反応は常法によって行えばよく、反応溶媒（たとえば、ピリジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、トリエチルアミンなどの単独または混合溶媒）中、一般式【I I I】化合物1モルに対してアシル化剤（たとえば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、安息香酸、置換安息香酸、シュウ酸などの酸無水物もしくはそれらの酸塩化物など）3~10倍モルを反応温度0~50℃で反応させることにより実施できる。特に、好ましいアシル化剤としては、メチルオキザリルクロリドを挙げることができる。

【0031】還元反応における還元剤としては、有機スズ水素化物が好ましく、たとえば、水素化トリ-*n*-ブチルスズ、水素化トリフェニルスズなどが用いられる。還元剤の使用量は一般式【I I I】化合物1モルに対して1~5モルの範囲から適宜選択すればよい。還元反応は、トリエンなどの有機溶媒中、アゾビスイソブチロニトリルまたはジ-*t*-ブチルペルオキシドなどのラジカル開始剤の存在下で還元剤を反応させて行い、反応温度は50~150℃が好ましい。このようにして合成される一般式【I V】化合物は、通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィー等にて単離することができる。

【0032】(3) 第3工程

第1製法の第3工程は、一般式【I V】で表される化合物の塩基部5位をハロゲン化試薬によりハロゲン化する反応工程である。ハロゲン化反応は常法に従って行うことができる。たとえば、ハロゲン化剤としては、*N*-ハロゲノコハク酸イミド、分子状（単体）のハロゲンなどを使用することができる。反応は、ハロゲン化剤として*N*-ハロゲノコハク酸イミドを使用する場合、例えば一般式【I V】化合物を酢酸、ジメチルホルムアミドなど

の極性溶媒中、1~2当量の*N*-ハロゲノコハク酸イミドを用いて50~100℃で1~5時間処理することによって行うことができる。このようにして合成される一般式【V】化合物は、通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィー等にて単離することができる。

【0033】(4) 第4工程

目的物としてR₁がアミノ基のものを得る場合には、一般式【I V】化合物をアミノ化反応に付した後、脱保護を行い、また、目的物としてR₁がヒドロキシル基のものを得る場合には、そのままの脱保護を行う。アミノ化反応は常法に従って行えばよく、たとえば、アセトニトリル中、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロライドおよび4-(ジメチルアミノ)ピリジン存在下、トリエチルアミンを加えて反応させた後、アンモニア水と反応させることにより行うことができる。反応温度はともに0~50℃である。脱保護は使用した保護基に応じた酸性加水分解、アルカリ性加水分解、フッ化テトラブチルアンモニウム処理、接触還元などの通常の処理を適宜選択して行なえばよい。また、一般式【I】中R₁がリン酸残基である化合物の製造を目的とする場合には、上述の脱保護終了後、オキシ塩化リン、テトラクロロピロリン酸などの通常のヌクレオシドの5'位の選択的リン酸化に使用するリン酸化剤と反応させて常法により遊離酸型または塩型の目的化合物を得ることができる。

【0034】第2製法

第2製法の第1工程は前記の一般式【V I】で表される化合物の糖部2'位をアルキル化剤によりアルキル化する工程である。第2製法における原料化合物であるピリミジンヌクレオシドは一般式【V I】で表わされるものであり、その調製はすでに報告されている公知の方法（特開昭63-230699号公報）に準じて行うことができる。アルキル化および一般式【V I I】で表される化合物の単離精製は、第1製法の第1工程に準じて実施することができる。第2製法の第2工程は、一般式【V I I】で表される化合物の糖部2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元する工程である。アシル化、還元および一般式【V I I I】で表される化合物の単離精製は第1製法の第2工程に準じて実施することができる。第2製法の第3工程は一般式【V I I I】で表される化合物の塩基部4位を必要に応じてアミノ化を行った後、糖部保護基を脱保護し、また、所望によりさらに糖部5'位をリン酸化する工程である。アミノ化、脱保護、リン酸化および一般式【I】で表される化合物の単離精製は第1製法の第4工程に準じて行うことができる。

【0035】このようにして合成される一般式【I】化合物は、一般のヌクレオシド、ヌクレオチドの単離精製に使用されている方法を適宜組み合わせで分離精製することができる。たとえば、ヌクレオシド体（R₁が水素

原子) の場合には溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトで精製して、エタノール等の適当な溶媒から結晶化すればよく、必要に応じ塩型として得ることもできる。ヌクレオチド体 (R₄ がリン酸残基) の場合にはイオン交換樹脂などのイオン交換カラムクロマトグラフィー、活性炭などの吸着カラムクロマトグラフィーなどにより精製し、凍結乾燥または結晶化により遊離酸型を得ることができ、必要に応じて塩型として得ることもできる。

【0036】本発明化合物またはその塩は、単純ヘルペスウイルス (HSV) などのヘルペスウイルス科に属するウイルスに対して抗ウイルス活性を有し、これらを有効成分とする本発明薬剤はウイルス感染症の治療の場で用いることができる。本発明薬剤の有効成分である本発明化合物の投与量は、患者の重篤度、薬物に対する忍容性などにより異なり、最終的には医師の判断により決定されるべきものであるが、通常成人1日当り0.01~10g、好ましくは0.1~5gであり、これを1回または分割して投与する。投与方法は投与ルートに適した任意の形態をとることができる。

【0037】本発明化合物の製剤化に際しては、通常使用される製剤用担体、賦形剤、その他の添加剤を含む組成物として使用するのが普通である。担体としては、乳糖、カオリン、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウムなどの個体状担体、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水などの液状担体を例示すること*

試験結果

*ができる。剤型としては任意の形態を採ることができ、たとえば個体状担体を使用する場合には錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル化剤、座剤、トローチ剤などを、液状担体を使用する場合にはシロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、スプレー剤、注射剤などをそれぞれ例示することができる。

【0038】

【発明の効果】本発明薬剤の有効成分である一般式

【I】化合物の抗HSV作用についての試験方法および結果を以下に述べる。

(1) 試験方法 (J. Virol. Methods, 33, 61-71(1991) 参照)

10%牛胎児血清を含むPRMI1640培地中で、生育した対数増殖期のNC-37細胞を 5×10^4 個/mlに調整し、m. o. i. = 0.2でHSV-1を感染させた。この感染細胞液100 μ lを5倍段階に希釈した被検化合物を含む培地と96穴マイクロウエル中で混合し、37℃で培養した。培養4日後に生存細胞数をMTT法により測定し、NC-37細胞の細胞死を50%防ぐのに要する化合物濃度 (EC₅₀) を求めた。またHSV-1を感染させずに上記と同様に培養し、NC-37細胞の50%が死滅する化合物濃度 (CC₅₀) を求めた。

(2) 結果

結果を下記表1に示す。

【0039】

【表1】

被 験 化 合 物				EC ₅₀ (μ g/ml)	CC ₅₀ (μ g/ml)
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		
NH ₂	F	CH ₃	H	>0.22	0.22 \pm 0.05
OH	Br	CH ₃	H	10.8 \pm 1.7	>100
NH ₂	I	CH ₃	H	4.8 \pm 1.9	>100
OH	I	CH ₃	H	0.14 \pm 0.05	>100

【0040】

に説明する。

【実施例】以下、実施例をあげて本発明について具体的 50 実施例1: 2'-デオキシ- (2'-S) -メチル-5-

19

ヨードウリジン [一般式 [I], $R_1=OH$, $R_2=I$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$] の製造

1) (2' S) - メチル - 3', 5' - ジー O - TIPDS - ウリジン [一般式 [I I I], $R_1=OH$, $R_3=CH_3$, $Z(3') - Z(5') = TIPDS$] の合成
1 - (3, 5 - ジー O - TIPDS - β - D - エリスロペンタフラン - 2 - ウロシル) ウラシル [一般式 [I I I], $R_1=OH$, $Z(3') - Z(5') = TIPDS$] 500mg をアルゴン気流下、エーテル 20ml に溶解し、-18℃ に冷却し、これに 3M - 臭化メチルマグネシウムのエーテル溶液を滴下し、3 時間攪拌した。この反応液に 1 規定の塩化アンモニウム溶液を加え室温に戻し、エーテルと水を加え分配し、有機層を乾燥後、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製し、30% 酢酸エチル - n - ヘキサンで溶出された部分を集め、濃縮し、目的物 430mg (収率 82%) を得た。

【0041】 2) 2' - デオキシ - (2' S) - メチル - 3', 5' - ジー O - TIPDS - ウリジン [一般式 [I V], $R_1=OH$, $R_3=CH_3$, $Z(3') - Z(5') = TIPDS$] の合成

1) で得られた化合物 764mg を塩化メチレン 25ml に溶解し、これに 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン 244mg、メチルオキザリルクロライド 0.4ml を加え、アルゴン気流下、室温で 1.5 時間攪拌した。水を加え反応を停止した後、塩化メチレンで抽出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣をトルエン 30ml に溶解し、これに水素化トリブチルスズ 0.54ml、アゾイソビスブチロニトリル 50ml を加え、アルゴン気流下、1.5 時間還流した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムにより精製し、8% 酢酸エチル - クロロホルムにより溶出された部分を濃縮し目的物 128mg (収率 34%) を得た。

【0042】 3) 2' - デオキシ - (2' S) - メチル - 5 - ヨード - 3', 5' - ジー O - TIPDS - ウリジン [一般式 [V], $R_1=OH$, $R_2=I$, $R_3=CH_3$, $Z(3') - Z(5') = TIPDS$] の合成

2) で得られた化合物 48mg と N - ヨードコハク酸イミド 34mg を酢酸 2ml に溶解し、80℃ で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル 20ml で抽出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製し、15% 酢酸エチル - n - ヘキサンで溶出された部分を濃縮し、目的物 41mg (収率 68%) を得た。

【0043】 融点 192~193℃

EI-MS 567 ($M^+ - 43$)

NMR ($CDCl_3$) δ : 8.19 (br s, 1H, 3-NH), 8.03 (s, 1H, 6-H), 6.18 (d, 1H, 1'-H, $J=7.3$ Hz), 4.17 (d, 1H, 3', 5'-H, $J=13.6$ Hz),

20

4.01 (dd, 1H, 5'-H, $J=13.6$ Hz, $J=2.9$ Hz), 4.01~3.94 (m, 1H, 3'-H), 3.76 (dd, 1H, 4'-H, $J=8.4$ Hz, $J=1.8$ Hz), 2.67~2.58 (m, 1H, 2'-H), 1.25~1.01 (m, 3H, 2'-CH₃, isopropyl)

【0044】 4) 2' - デオキシ - (2' S) - メチル - 5 - ヨードウリジン [一般式 [I], $R_1=OH$, $R_2=I$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$] の合成

3) で得られた化合物 183mg をテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 0.8ml を加え、室温で 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製し、8% エタノール - クロロホルムにより溶出された部分を濃縮し、目的物 85mg (収率 77%) を得た。

【0045】 元素分析値 $C_{10}H_{13}IN_2O_5$

計算値 C: 32.63%, H: 3.56%, N: 7.61%

20 実測値 C: 32.76%, H: 3.59%, N: 7.48%

融点 197~198℃

UV λ_{max} (MeOH) 286nm

EI-MS (m/e) 368 (M^+)

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 8.67 (s, 1H, 6-H), 6.05 (d, 1H, 1'-H, $J=7.3$ Hz), 5.40~5.36 (m, 2H, 3'-OH, 5'-OH), 3.80~3.61 (m, 4H, 3', 4', 5', 5'-H), 2.48~2.35 (m, 1H, 2'-H), 0.83 (d, 3H, 2'-CH₃, $J=7.0$ Hz)

【0046】 実施例 2: 2' - デオキシ - (2' S) - メチル - 5 - ヨードシチジン [一般式 [I], $R_1=N$, $R_2=I$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$] の製造

40 実施例 1 の 3) の工程で得た 5 - ヨード体 244mg、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホンクロライド 242mg と 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン 108mg をアセトニトリル 20ml に溶解し、トリエチルアミン 0.11ml を加え、室温で 30 時間攪拌した。この溶液に 28% アンモニア水 15ml を加え室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去、残渣を少量のクロロホルムに溶解してシリカゲルカラムクロマトにより精製し、2% エタノール - クロロホルムにより溶出された部分を濃縮し、シチジン体 136mg (収率 56%) を得た。このシチジン体 183mg をテトラヒドロフラン 5ml に溶解して 1M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 0.8ml を加え、室温で 30 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製し、12% エタノール - クロロホルムにより溶出された部分を濃縮し、目的物

21

7.6mg (収率6.9%)を得た。

【0047】元素分析値 $C_{10}H_{14}IN_3O_4 \cdot 1/5 EtOH$ として

計算値 C: 33.19%, H: 4.07%, N: 11.16%

実測値 C: 33.28%, H: 4.09%, N: 11.16%

融点 170~171°C

UV λ_{max} (MeOH) 295nm, λ_{max} (H⁺) 313nm

NMR (DMSO-d₆) δ : 8.50 (s, 1H, 6-H), 7.77 (brs, 1H, NH), 6.58 (brs, 1H, NH), 6.07 (d, 1H, 1'-H, J=7.7Hz), 5.32~5.27 (m, 2H, 3'-OH, 5'-OH), 3.73~3.37 (m, 4H, 3', 4', 5', 5'-H), 2.41~2.32 (m, 1H, 2'-H), 0.75 (d, 3H, 2'-CH₃, J=6.6Hz)

【0048】実施例3: 2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-フルオロウリジン [一般式 [I], R₁=

OH, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=H] の製造
1) (2'-S)-メチル-5-フルオロ-3', 5'-ジ- α -TIPDS-ウリジン [一般式 [VII], R₁=OH, R₂=F, R₃=CH₃, Z(3')-Z(5')=TIPDS] の合成

1-(3', 5'-ジ- α -TIPDS- β -D-エリスロペンタフラン-2-ウロシル)-5-フルオロウラシル (式 [VI], R₁=OH, R₂=F, Z(3')-Z(5')=TIPDS) 350mg を実施例1と同様に臭化メチルマグネシウムと反応させ、同様に処理して標記化合物296mg (収率82%)を得た。

2) 2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-フルオロウリジン [一般式 [I], R₁=OH, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=H] の合成

1) で得られた化合物518mg を実施例1と同様に順次、メチルオキザリルクロリド、水素化トリブチルスズ、アソイソピスブチロニトリル、次いでテトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させ、同様に処理して目的物88mg (収率34%)を得た。

【0049】元素分析値 $C_{10}H_{13}FN_3O_5 \cdot 1/5 H_2O$ として

計算値 C: 45.53%, H: 5.12%, N: 10.62%

実測値 C: 45.68%, H: 5.08%, N: 10.68%

融点 143~144°C

UV λ_{max} (MeOH) 270nm

EI-MS (m/e) 260 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ : 11.84 (brs, 1H, 3-NH), 8.48 (dd, 1H, 6-H, J=

22

7.7Hz, J=2.2Hz), 6.05 (dd, 1H, 1'-H, J=1.6Hz, J=7.7Hz), 5.40~5.36 (m, 2H, 3'-OH, 5'-OH), 3.80~3.59 (m, 4H, 3', 4', 5', 5'-H), 2.48~2.38 (m, 1H, 2'-H), 0.85 (d, 3H, 2'-CH₃, J=7.14Hz)

【0050】実施例4: 2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-ヨードウリジン5'-リン酸 [一般式 [I], R₁=OH, R₂=I, R₃=CH₃, R₄=リン酸残基] の製造

2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-ヨードウリジン3.70gをトリメチルリン酸60mlへ加え氷冷し、これに1.83gのオキシ塩化リンを滴下し、さらに1時間攪拌する。この反応液を8gの炭酸水素ナトリウムを含む100gの氷水中へ注加し、そのまま1時間攪拌し、これにエーテル100ml加えて分配する。水層を濃縮し、アニオン交換樹脂ダウエックス1 (ギ酸型)へ吸着させ、1モルのギ酸溶液で溶出し、目的物質を含む画分を集め濃縮し、凍結乾燥して、2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-ヨードウリジン-5'-リン酸を得る。

【0051】実施例5

実施例1~3に記載の方法適宜応用して、下記の化合物を合成した。

1) 2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-フルオロシチジン [一般式 [I], R₁=NH₂, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=H]

元素分析値 $C_{10}H_{14}FN_3O_4$ として

計算値 C: 46.33%, H: 5.44%, N: 16.21%

実測値 C: 46.20%, H: 5.49%, N: 16.09%

融点 198~199°C

UV λ_{max} (MeOH) 284nm, λ_{max} (H⁺) 284nm

EI-MS (m/e) 259 (M⁺)

【0052】2) 2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-クロロウリジン [一般式 [I], R₁=OH, R₂=Cl, R₃=CH₃, R₄=H]

元素分析値 $C_{10}H_{13}ClN_3O_5$ として

計算値 C: 43.41%, H: 4.74%, N: 10.12%

実測値 C: 43.25%, H: 4.76%, N: 10.07%

融点 186~188°C

UV λ_{max} (MeOH) 278nm

EI-MS (m/e) 275 (M⁺), 277 (M⁺)

【0053】3) 2'-デオキシ-(2'-S)-メチル-5-クロロシチジン [一般式 [I], R₁=NH₂, R

23

24

 $2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{H}$ 元素分析値 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4$ として

計算値 C: 43.57%, H: 5.12%, N: 15.24%

実測値 C: 43.71%, H: 5.22%, N: 15.05%

融点 204~205℃

UV λ_{max} (MeOH) 277 nm、 λ_{max} (H⁺) 300 nmEI-MS (m/e) 274 (M⁺)、276 (M⁺)【0054】4) 2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-ブロモウリジン [一般式 [I], $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{Br}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{H}$]元素分析値 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_5 \cdot 1/3\text{EtOH}$ として

計算値 C: 38.07%, H: 4.49%, N: 8. *

実施例6: 錠剤

2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-ヨードウリジン 10 g

コーンスターチ 65 g

カルボキシメチルセルロース 20 g

ポリビニルピロリドン 3 g

ステアリン酸カルシウム 2 g

全 量

100 g

常法により1錠100mgの錠剤を調製する。錠剤1錠中、2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-ヨード

* 33%

実測値 C: 38.01%, H: 4.47%, N: 8.24%

融点 167~168℃

UV λ_{max} (MeOH) 277 nm、 λ_{max} (H⁺) 280 nmEI-MS (m/e) 320 (M⁺)、322 (M⁺)【0055】5) 2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-プロモシチジン [一般式 [I], $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{Br}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{H}$]

融点 184~185℃

UV λ_{max} (MeOH) 290 nm、 λ_{max} (H⁺) 305 nmEI-MS (m/e) 319 (M⁺)、321 (M⁺)

【0056】

10

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】

【0056】